FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe GUIBERTEAU

Né le 2 janvier 1897 à Antony (Seine)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LES RÉTENTIONS BISMUTHIQUES

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Président : M. JEANSELME, *Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI	Pathologie médicale.
LGLAVE	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN	Pathologie médicale.
ASSET	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN	Pathologie médicale.
INET	Physiologie.
LANCHETIERE	Chimie biologique.
RANCA	Histologie.
RULE	Pathologie médicale.
U SQUET	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT	Pathologie chirurgicale
HAMPY	Histologie.
IIRAY	Pathologie médicale.
LERC	
EBRE	Hygiène.
de JONG	Anatomie pathologique.
UVOIR	Médecine légale.
CALLE	Obstétrique.
IESSINGER	Pathologie médicale.
OIX	
ARNIER	Pathologie expériment.
IARVIER	Pathologie médicale.
IEITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	
MOURE	
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
COUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique

M	
RETTERER	Histologie.

66799

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LEREBOULLET .	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
LŒPER	
PROUST	Clinique chirurgicale
RATHERY . . .	Clinique médicale.
SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises d[ans] les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs aute[urs] et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

« *Tes compagnons d'armes, tombés avec courage au premier rang, ont acheté de leur vie la gloire et le salut de ceux qui bientôt les auront oubliés* ».

Gaspard de la Nuit.

A MON AMI

ETIENNE HADAMARD

MORT POUR LA FRANCE A VERDUN

A MES AMIS, A MES CAMARADES, A MES AINÉS

MORTS A LA GUERRE

A MA FEMME

qui a bien voulu partager pendant quatre ans ma vie d'étudiant.

A LA MÉMOIRE DE TOUS MES GRANDS-PÈRES
ET DE TOUS MES ARRIÈRE-GRANDS-PÈRES

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS
QUE J'AI CONNUS

A MON PERE

constant exemple de tous les dévouements.

A MA MERE

A MA SŒUR

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEANSELME

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE
ET SYPHILIGRAPHIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a fait l'honneur de nous admettre pendant trois ans parmi ses élèves.

A MES MAITRES

M. le PROFESSEUR QUÉNU (Cochin, Val-de-Grâce, 1915-1916).
M. le DOCTEUR PARMENTIER (Hôtel-Dieu, 1919-1920).
M. le DOCTEUR BABINSKI (Pitié, 1920-1921).
M. le PROFESSEUR LÉON BERNARD (Laënnec, 1921).
M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ DEBRÉ (Laënnec, 1921).
M. le DOCTEUR J. RENAULT (Saint-Louis, 1921-1922).
M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SCHWARTZ (Necker, 1922).
M. le DOCTEUR COURCOUX (Andral, 1923).
M. le DOCTEUR HUDELO (Saint-Louis, 1923-1926).

Chirurgiens et médecins des hôpitaux de Paris.

Au DOCTEUR BARTHE DE SANDFORT.

Aux divers médecins du détachement français d'Arabie, Palestine, Syrie (1917-1918-1919).

Au DOCTEUR MORANCÉ, médecin du sanatorium d'Hendaye.
Au DOCTEUR H. BÉNARD.
Au DOCTEUR GENDRON.

Au DOCTEUR MONTLAUR, chef de labor. à l'hôp. St-Louis.
Au DOCTEUR RABUT, assistant à l'hôpital Saint-Louis.
Au DOCTEUR DUMET, ancien assist. adj. de l'hôp. St-Louis.

Avant de commencer cette étude, nous tenons à adresser un hommage bien particulier à notre maître M. Hudelo. Nous tenons à le remercier de l'enseignement qu'il nous a donné quand nous étions externe dans son service, le remercier aussi de nous avoir accepté dans son laboratoire, et le prier de croire que nous ne sommes pas près d'oublier sa science, son sens clinique averti, son haut éclectisme. Que nos remerciements aillent aussi à M. Montlaur sous le contrôle de qui nous avons travaillé dans ce laboratoire, qui nous a tenu la main au cours de ces recherches, et à qui nous devons même l'idée de cette thèse. Nous n'oublierons pas M. Rabut qui a contribué à guider nos premiers pas en dermatologie, ni M. Dumet qui nous a assisté de ses avis éclairés.

PREFACE

Depuis que le traitement de la syphilis par les sels de bismuth est adopté par un si grand nombre de médecins, diverses complications, divers accidents ont été signalés; c'est la rançon normale de toute découverte; et si nous nous sommes attaché à étudier les rétentions médicamenteuses et à en faire l'objet de ce travail, nous prions le lecteur de bien considérer avant tout que notre dessein n'est pas de critiquer cette thérapeutique par le bismuth qu'à la suite de nos maîtres nous considérons comme une des meilleures armes de l'arsenal antisyphilitique : nous voudrions seulement avoir montré quels moyens sont à notre disposition pour éviter si possible et pour réparer s'il y a lieu ces accidents qui, au cours de ces derniers mois, ont retenu l'attention des cliniciens, surtout à la société française de dermatologie et de syphiligraphie.

HISTORIQUE

Pendant ces trois dernières années de thérapeutique bismuthique, les praticiens étaient satisfaits du bismuth en général, et d'un certain nombre de préparations en particulier. Leur attention avait été attirée par quelques incidents : stomatite, fièvre, céphalée, asthénie, pseudo-grippe, troubles rénaux et gastro-intestinaux. Mais on ne parlait pas des rétentions ni des accidents locaux d'une réelle gravité qui les suivent parfois.

Or, en juin 1925, M. Montlaur présente à la société de dermatologie l'observation d'un enkystement grave à la suite d'injections intra-musculaires d'hydroxyde de bismuth et demande à la société si de pareils faits ont été observés. De nombreuses réponses furent apportées ; il fut question des rétentions et de leurs causes à chaque séance de la société de sorte qu'en ce moment on va vers une révision, vers une mise au point de la médication bismuthique quant au choix du sel idéal, de l'excipient idéal et des doses idéales. C'est la question toujours brûlante de traitement de la syphilis qui est ainsi débattue, nous n'avons pas besoin d'en souligner l'intérêt. Nous apportons ici quelques réflexions et les premiers résultats d'une étude expérimentale

personnelle que nous reconnaissons d'ailleurs infiniment trop courte encore pour jeter une clarté vraiment suffisante sur les nombreux problèmes que posent ces rétentions.

A la vérité, ces problèmes ne sont pas nouveaux et ne datent pas de ces derniers mois.

Déjà Balzer avait constaté que le citrate ammoniacal de bismuth en solution huileuse s'enkystait souvent dans le tissu cellulaire sous-cutané sans paraître se résorber, et que les chiens sur qui ces enkystements se produisaient présentaient des signes d'intoxication très nets.

Le professeur Jeanselme avait constaté que, chez un tabétique latent, plusieurs séries d'injections intra-musculaires d'hydroxyde de bismuth avaient amené un état d'induration diffuse des masses fessières, si bien que le médecin avait la sensation que la pointe de l'aiguille était fichée dans une masse compacte et que le liquide injecté pénétrait difficilement. Or il était apparu vraisemblablement des gommes syphilitiques aux cuisses : il était présumable que le bismuth entrant dans une masse musculaire devenue imperméable restait sur place, et que le traitement était sans action.

Dubreuilh enfin, avec son élève Magimel avait étudié les reliquats d'injections d'hydroxyde de bismuth et avait constaté qu'il y avait des dépôts considérables

et multiples de bismuth, et que dans leur voisinage on pouvait voir essaimer des lymphocytes chargés de bismuth en grain jusque dans les ganglions.

En 1922 Bernard à Bruxelles constate aussi que les radiographies des régions fessières, pratiquées deux mois et demi après la dernière piqûre de trépol, sont à peu près superposables à celles faites aussitôt après les injections (*Société belge de dermatologie et syphiligraphie*, 12 novembre 1922).

Lévy-Bing constate des images visibles aux rayons de Roentgen longtemps après des injections de muthanol. (*Annales de maladies vénériennes*, décembre 1922).

Vialard trouve, à la radiographie, du bismuth 35 jours après les injections intra-musculaires d'oxyde de bismuth. (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1923).

Veillet trouve deux et trois mois après les injections des images visibles aux rayons X (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1923).

Des réactions locales avec tuméfaction plus ou moins rouge sont même signalées (*Nin Posadas. Semana médica*, 1922).

Le mot « kyste huileux » est même prononcé (L. Fournier et Guénot, Cl. Simon. *Journal médical français*, 1923).

Les travaux de Wolfer concernent aussi les rétentions (*Schweitz med. woch* 1922) ; il injecte à l'animal du trépol, le sacrifie au 34e jour, fait doser le bismuth et note une résorption de 30 % seulement de la dose totale. Nous croyons qu'il ne faut pas se hâter de conclu-

re après ce dosage car nous sommes très sceptique sur les dosages de petites quantités de bismuth dans les muscles.

Muller, Blass et Kratzeisen (*Munchener med. woch.*, 1923) constatent à leur tour des rétentions de bismuth à la radio.

De sorte que Levaditi pouvait écrire en 1924 (*Le bismuth dans le traitement de la syphilis*) : « Ces faits s'ac-« cordent à démontrer que les sels de bismuth insolu-« bles, tartro-bismuthates de soude et de potasse, oxy-« des de bismuth, et très probablement les dérivés so-« lubles, introduits dans les muscles, forment des dé-« pôts dont la résorption totale est des plus lentes. « Même quand la radio révèle encore le bismuth, les « accidents syphilitiques ont disparu. Que conclure « sinon que la quantité de métal véritablement agissant « est très faible, et que l'organisme se trouve être le « dépositaire d'un excès de bismuth, alors que le médi-« cament a déjà produit ses effets. D'ailleurs cet excès « n'est pas superflu : il servira à lutter contre l'infec-« tion d'une manière continue, et assurera la stérili-« sation définitive de l'infection tréponémique ».

La question des rétentions bismuthiques n'est donc pas nouvelle; ce qui est nouveau, c'est, croyons-nous, la publication des cas où ces rétentions ont donné des accidents cliniques locaux, s'étageant sur toute une échelle de gravité. Mais, là encore, les accidents eux-

mêmes n'étaient pas absolument méconnus, puisque nous avons eu connaissance de tel praticien (de province) qui, ayant vu évoluer un abcès bismuthique, avait cru sa technique en défaut et, partant, n'avait pas songé à en publier l'observation.

Voyons donc comment, en clinique, se présentent ces accidents.

DESCRIPTION CLINIQUE DES ACCIDENTS DUS A LA RÉTENTION.

En clinique la rétention des produits bismuthiques injectés produit des accidents qui peuvent présenter plusieurs degrés de gravité.

Ils sont à examiner d'une part du point de vue du siège anatomique de la rétention, d'autre part en raison de leur gravité propre.

Anatomiquement il y a lieu de distinguer ceux où le bismuth s'est accumulé dans le muscle, et ceux où une partie plus ou moins considérable séjourne dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Rétention hypodermique.

Nous ne retiendrons pas les cas hypothétiques où, par erreur professionnelle, on aurait injecté la totalité de la dose dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Mais il peut arriver que le produit correctement injecté par un opérateur inaccusable reflue en partie par le trajet de l'aiguille. On voit ce fait surtout chez les

femmes grasses, celles dont on ne peut que difficilement pincer la peau entre pouce et index en raison de la surcharge en tissu adipeux; l'aiguille, même longue et fine, laisse en se retirant un trajet qui se referme mal; on a l'impression que les fibres élastiques sont impuissantes à en rapprocher les parois; une goutte de sérosité apparaît, fréquemment aussi un peu de sang puis, dix à quinze secondes après l'ablation de l'aiguille, on voit sourdre le bismuth injecté; refluant du muscle où on l'avait mis, il va donc aussi s'accumuler dans le tissu sous-cutané quand le trajet sera refermé. Et en effet ce sont ces malades qui au bout de quelques jours vous montrent des nodosités sous la peau, de la grosseur d'une noisette ou d'une noix, pas très douloureuses, qui sont destinées en général à se résorber, mais toujours assez lentement. Aux piqûres suivantes on tâche d'enfoncer l'aiguille entre ces nodosités. Pratiquement elles ne se transforment pas en abcès.

On peut cependant éviter ces inconvénients par la technique suivante : l'aiguille qui est piquée dans le muscle n'a naturellement pas servi à aspirer le bismuth de l'ampoule; on pousse l'injection puis, après celle-ci, on pousse dans le muscle un centimètre-cube d'air de sorte qu'en retirant l'aiguille on ne laisse pas de bismuth dans le trajet.

Rétention intra-musculaire.

Les rétentions intra-musculaires ont présenté des accidents que l'on peut schématiser cliniquement en

deux groupes : les enkystements bénins et les enkystements graves.

A) *Les enkystements bénins*, on peut même dire latents, sont de beaucoup les plus fréquents. Il s'agit de malades ayant reçu une ou plusieurs séries d'injections intra-musculaires bismuthiques, et qui cliniquement ne présentent rien, ou presque : pourtant un peu de gêne, parfois, aux mouvements, rarement une douleur sourde, une sensation d'endolorissement, de coup de poing. Ils n'ont pas de sensation métallique dans la bouche, n'ont pas même forcément de liséré bismuthique, le produit étant enkysté. A la palpation des masses musculaires on ne sent même rien, sinon, chez les sujets particulièrement dépourvus de pannicule adipeux, quelques nodosités profondes. Mais la radiographie systématique montre dans un très grand nombre de cas de nombreuses ombres des deux côtés, formées de taches plus ou moins superposées, dont l'ensemble a un contour fort irrégulier. Chaque dose injectée est restée apparemment en place. Et comme les radiographies de ces malades ont été pratiquées à des distances variables de la date de la dernière injection, et que les diverses radio sont à peu près identiques entre elles, on est en droit de penser que ces dépôts de bismuth sont destinés à rester en place de très longs temps.

Pour compléter le tableau clinique, il convient de signaler que chez certains malades on a pu noter, malgré l'importance des doses injectées, une réascension des

courbes sérologiques; le médicament s'était enkysté en totalité ou presque.

Ces cas, que nous appelons favorables si nous les comparons à ceux où il faut opérer, évoluent très lentement ; ces dépôts de bismuth vont persister plus ou moins longuement ; la résorption, avec le temps, se fera peut-être ; ou bien ils resteront indéfiniment à l'état de corps étrangers, morts, sans dommage aucun. Cependant ils comportent des risques : on peut craindre une infection toujours possible, à l'occasion d'une septicémie, grippale par exemple ; ils finiraient alors en abcès septiques. Et d'autre part ces malades sont toujours sous la menace d'une résorption brusque, (on peut au moins le craindre bien que dans la pratique on ne l'ait pas observé), entraînant une intoxication brutale bien que tardive.

B) *Les enkystements graves.* — Les accidents précédents sont relativement favorables, mais se transforment assez fréquemment en les suivants, où le produit administré est rejeté par le muscle. Ces accidents sont connus depuis l'observation publiée par M. Montlaur à la Société de dermatologie le 14 juin 1925, communication qui a attiré aussitôt une foule de réponses très diverses et déclanché, pour ainsi dire, toute la question des rétentions bismuthiques.

Observation de M. Montlaur : « Il s'agit d'un malade « qui a reçu en janvier-mars 18 injections intra-mus-

« culaires profondes d'hydroxyde de bismuth en suspen-
« sion huileuse ; la dernière le 10 mars, le tout sans aucun
« accident.

« Le 20 mai, soit 72 jours après la dernière injection,
« le patient présentait un gonflement considérable de
« la fesse gauche, douloureux, mais sans modification
« de la peau.

« Après 8 jours de pansements humides et de repos, la
« tuméfaction prend un caractère nettement inflamma-
« toire.

« Intervention le 29 mai : large incision de 14 centi-
« mètres de long sur 8 ou 9 de profondeur, le tissu cellu-
« laire sous-cutané est indemne ; on trouve dans la
« profondeur, en pleine masse musculaire, un certain
« nombre de logettes à parois sphacéliques, renfermant
« un mélange de sérosité, d'huile et d'oxyde de bismuth.
« Chaque injection a fait sa place, l'exploration digitale
« fait découvrir autant de loges garnies de bismuth
« qu'il a été fait d'injections ».

Depuis cette observation, de nombreux cas ont été signalés, si bien que l'on peut actuellement les classer, du point de vue thérapeutique, en :

accidents pour lesquels une ponction va suffire, et

accidents où le bistouri sera indispensable, malgré les réserves que nous ferons.

Il s'agit de malades chez qui les injections bismuthiques pourront avoir été assez anciennes : ils ont reçu

une ou plusieurs séries d'injections; les accidents apparaissent longtemps après la dernière piqûre, 15, ou 72 jours, ou plus même, jusque plusieurs mois (M. Hudelo). Il apparaît à la fesse un gonflement douloureux, sous une peau d'abord normale; puis peu à peu la tuméfaction prend un caractère inflammatoire, la peau devient rouge, quelques ganglions inguinaux apparaissent, la fluctuation devient manifeste, et il faut débarrasser le malade de cet « abcès bismuthique ». Dans certains cas où les phénomènes inflammatoires ont été peu intenses, on peut se contenter de le vider par ponction, à l'aiguille ou au trocart. On retire un liquide blanc-jaunâtre, trouble et filant, où nagent de nombreux grumeaux blancs (blancs car les faits considérés ont concerné des malades soignés par des préparations d'oxydes). La ponction, du reste, n'amène pas la guérison radicale, car en général le trajet reste fistuleux et le malade doit porter un pansement. La cicatrisation, dans certains cas, a pu s'opérer en quelques jours : c'est l'évolution favorable de ces kystes huileux; mais plus fréquemment la fistule persiste longtemps, pendant des semaines et des mois, et l'on n'en voit pas la fin.

Dans bon nombre de cas, le tableau clinique est beaucoup plus grave : les phénomènes locaux sont beaucoup plus accusés : énorme gonflement, douleur très vive, rachialgie; signes généraux intenses, fièvre oscillant jusqu'à 40°, nausées, vomissements, amaigrissement. Il faut intervenir au bistouri, comme ce fut le fait de l'observation présentée par M. Montlaur.

Dans ces cas, l'incision au bistouri laisse s'écouler plusieurs centimètres-cubes d'un liquide huileux blanc, mélange de sérosité plus ou moins sanguinolente, d'huile et d'oxyde de bismuth avec plus ou moins de graisse liquide, produit de nécrose des tissus, et une quantité variable de pus, d'ailleurs aseptique. Ce liquide occupe de nombreuses logettes qu'on explore au doigt : leur paroi est plus ou moins sphacélique, ou formée de tissu scléreux; on a l'impression que chaque injection a déterminé sa logette dans le muscle. Au surplus, dans certains cas on a pu trouver dans ces logettes, en plein muscle, un magma comparable à du mastic durci ayant la grosseur environ d'un noyau d'olive, et qui n'est autre que le sel employé, déposé et aggloméré. La guérison est très longue à venir après ces interventions qui sont toujours suivies de fistulisation : un suintement de sérosité et de petits grumeaux de bismuth persiste pendant plus ou moins longtemps et il peut arriver que trois mois après l'intervention le malade présente encore une fistule n'ayant pas de tendance à la guérison.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Du point de vue de l'anatomie pathologique, les rétentions bismuthiques ne sont pas toujours des enkystements : pour qu'il y ait enkystement il faut qu'il y ait formation d'une couche de tissu conjonctif dense autour du corps étranger considéré. C'est ce qu'on observe en effet dans bon nombre de cas où on a décrit autour de chaque particule de bismuth de véritables néo-formations vascularisées, avec cellules géantes et cellules inflammatoires.

Nous empruntons à M. Rabut cette description d'une coupe histologique communiquée par M. d'Allaines : « La lésion initiale est constituée par une réaction de « cellules géantes autour de chaque particule de produit « bismuthique. A un stade plus avancé, celles-ci sont « noyées dans une masse de petites cellules nécrosées, « constituant une cavité bordée par une couche fibreuse, « très vascularisée, dans laquelle on rencontre encore « des cellules géantes et autour de laquelle les fibres « musculaires infiltrées de cellules inflammatoires ont « par place perdu leur striation transversale. »

On peut donc prononcer le mot « enkystement ».

Mais parfois il est inexact de parler d'enkystement vrai, car on a vu le liquide fuser entre les faisceaux musculaires sans réaction conjonctive des tissus.

D'autre part on avait d'abord cru inexact le mot abcès à appliquer à ces lésions puisque les premières observations publiées n'avaient pas signalé de pus. Nous éliminons naturellement les cas où une faute d'aseptie de l'opérateur entraîne un abcès chaud typique : il ne s'agit pas là des faits que nous considérons. Au contraire nous verrons au cours de notre discussion étiologique que les ensemencements pratiqués au cours des interventions ont montré que les liquides prélevés sont aseptiques, même dans des cas où la fièvre a atteint 40°.

Cependant du pus ayant été, par la suite, trouvé en plus ou moins grande abondance, mélangé à la sérosité bismuthique, nous croyons judicieux dans un certain nombre de cas le terme d'abcès bismuthique, sachant par devers nous que ces abcès sont en général : microbiens.

TRAITEMENT

Certes les pansements chauds et les rayons ultra-violets peuvent parfois faire régresser une tuméfaction rouge, c'est l'exception; en réalité ils précipitent l'évolution, en bien ou en mal, en faisant dans ce cas «mûrir» l'abcès.

Le traitement des accidents est donc chirurgical.

Dans bon nombre de cas, une ponction à l'aiguille ou plusieurs ponctions répétées ont été considérées comme suffisantes.

Avec M. Gaudart d'Allaines, nous considérons deux cas :

1° Quand on se trouve en présence d'une collection liquide, l'ouverture au bistouri est indispensable car les concrétions bismuthiques sont trop grosses pour être éliminées par un trocart. Le curettage des parois de l'abcès les entraîne. Il y a avantage à pratiquer une incision relativement petite, véritable ponction au bistouri, car, la fistule étant inévitable, une large incision laisserait une plaie considérable; avec une petite plaie le malade peut vaquer à ses occupations. Dans certains

cas, la suture partielle d'une incision a été pratiquée après curettage.

2° Quand les concrétions bismuthiques n'ont pas encore créé d'abcès, mais qu'il y a en plein muscle un ou plusieurs calculs entourés de formations fibreuses, le traitement idéal est l'exérèse en bloc de la lésion, par une véritable dissection l'isolant comme une tumeur des tissus sains. Ce procédé ne peut être appliqué que lorsqu'il n'y a pas d'abcès : on s'en aperçoit avec sûreté à l'intervention.

Cependant, dans la majorité des cas, on n'arrive pas à extraire tout le bismuth, et les fistules qui se produisent sont très longues : on ne peut en prévoir la durée.

OBSERVATIONS

Nous apportons ici quelques observations choisies dans un assez grand nombre que nous avions à notre disposition. Nous n'avons pas jugé utile de les citer toutes, tant elles sont superposables à celles-ci : et nous remercions M. Rabut et M. Dumet de nous les avoir confiées.

I. P. E..., 36 ans, 19 injections du 6 avril 1925 au 11 juin 1925. Au début de juillet : tuméfaction dure, grosse, douloureuse, fièvre. Le 15 août : incision, on trouve de la sérosité sanglante. Le 18 août : nouvelle incision, on trouve du pus, du bismuth, un notable décollement. La température oscille jusqu'à 40°. Le 9 septembre : réincision, curettage; le 27 septembre la plaie n'est pas cicatrisée, le trajet suppure sans donner de bismuth.

II. C. O..., 60 ans, 80 injections du 28 avril 1924 au 4 juin 1925. Au début de juillet, tuméfaction dure, douloureuse, fièvre. Le 20 août : incision, hémorragie, fièvre. Le 8 septembre, nouvelle incision et curettage : on trouve pus et bismuth. Le 27 septembre la plaie non cicatrisée est à plat : elle donne de la sérosité et du bismuth.

III. S. G..., 23 ans, 43 injections du 30 octobre 1924 au 7 mai 1925. Au début de juin : masse dure, rouge, à centre ramolli, très douloureuse, température légère. Le 9 juin une ponction au bistouri donne du pus et du bismuth. Le 29 septembre la fistule suppure encore par intermittence.

IV. P. B..., 38 ans. 39 injections du 27 octobre 1924 au 15 juin 1925. *A gauche* : fin juin : grosse masse dure rouge, douloureuse. En juillet, ouverture spontanée. 17 août, plaie irrégulière, semée de pertuis donnant issue à des grains de bismuth. 14 septembre, plaie en partie cicatrisée avec pigmentations. sur une base dure. Au centre, une fistule donne un liquide séro-sanguinolent.

A droite : fin août : douleur et tumeur. 18 septembre, une incision donne du pus et du bismuth. 8 octobre, deux plaies donnant pus et bismuth. Même état encore le 5 novembre.

V. F. G..., 22 ans, 44 injections du 16 septembre 1924 au 15 juillet 1925. *A gauche* : incision fin juillet, cicatrisée le 14 septembre. *A droite* : incision le 12 août : logettes et mastic de bismuth. Le 10 septembre, réincision, assez large décollement.

VI. H. L..., 29 ans, 33 injections du 15 janvier au 15 juin. *A droite* : fin juillet, masse dure, rouge, douloureuse; température à 38,5. Le 16 août, incision, température à 40. Le 20 août il vient un morceau de bismuth comme une noisette; fièvre pendant 8 jours. 17 septembre, plaie anfractueuse profonde donnant pus et bismuth; la fistule suppure toujours le 30 novembre.

A gauche : juillet, induration. Le 22 octobre, masse dure, mais limitée, non douloureuse. Le 30 novembre, abcès net; grosse masse dure, douloureuse.

VII. N. L..., 40 ans, 36 injections du 30 octobre 1924 au 6 avril 1825. Le 20 mai, petite incision, la fistule se ferme vers le 5 septembre.

VIII. D. G..., 85 injections (dont 24 de Hg.) du 21 juin 1923 au 2 juin 1925.

A droite : fin juin 1925, grosse tuméfaction, dure, douloureuse, température à 40°. Le 26 juin, incision, la température persiste. Réincision pour décollement et nouvelle réincision au bout de 10 et 21 jours. Le 15 septembre, longue plaie non cicatrisée avec fistule suppurant et donnant du bismuth. Cicatrisation le 17 novembre.

A gauche : fin juin, grosse induration, on fait des pansements humides. Le 17 septembre, masse rouge avec point central fluctuant. Le 25 novembre, ouverture spontanée, et fistulisation.

IX. F. V..., 31 ans, 36 injections du 5 janvier au 15 juin 1925. Mi-juin, masse très douloureuse, fièvre. Le 18 juillet, incision. Le 24 novembre, la fistule est enfin cicatrisée.

X. G. G..., 68 injections d'hydroxyde (après 20 d'iodoquinate) jusqu'au 27 avril 1925. Fin juin, grosse masse très douloureuse, fièvre, transpiration. Le 10 juillet, opéré, mastic, sérosité. Le 15 octobre, cicatrice déprimée avec fistule centrale. Cicatrisation le 23 novembre, mais le 17 décembre la fistule redonne un peu par intermittence.

XI. M. T..., 10 injections du 3 octobre au 24 novembre 1924 sans incident. Treize autres injections du 25 avril au 22 juin 1925. Le 6 juillet : empâtement profond de la fesse gauche, température à 39°. Le 7 juillet incision, il s'écoule de la sérosité sanguinolente, avec grumeaux pulvérulents grisâtres; culture

négative. Cicatrisation de l'incision mais persistance de fistule qui, en fin janvier 1926, donne encore un suintement séreux avec parfois un petit grumeau de bismuth.

XII. M. L..., 20 injections d'avril au 21 juillet 1925.

A gauche, le 13 août 1925, douleur, empâtement. Le 14 août incision, sérosité sanguinolente, grumeaux de bismuth, culture négative. Fistulisation et élimination de pus jusqu'en janvier 1926; à la suite d'application de rayons ultra-violets, reprise du gonflement, douleur, élimination de pus. Le 26 janvier, nouvelle incision : cavité grosse comme une noix, en plein muscle, avec des décollements en tous sens, d'où la curette retire du mastic de bismuth.

Entre temps on notait *à droite* : en septembre, gonflement douloureux; incision, guérison en un mois, sans fistule et sans douleur profonde...

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

A la suite des discussions qui ont suivi la première communication de M. Montlaur, nous avons été frappé de la diversité des opinions émises. C'est pour essayer de vérifier les diverses théories qui ont été énoncées que nous avons entrepris les recherches expérimentales dont la description va suivre.

Nous avons eu pour objet de nous rendre compte de l'action de certains produits, commerciaux pour la plupart, tant solubles qu'insolubles sur les muscles, d'y étudier leur rétention locale ou leur élimination du point d'injection. L'élimination par l'organisme et la toxicité générale n'étaient pas à notre programme. Nous avons voulu voir aussi si le véhicule était en cause. Enfin, chemin faisant, nous nous réservions, soit avec de nouveaux produits, soit avec des doses nouvelles, d'étudier quelques points nouveaux.

Ces recherches ont porté jusqu'à ce jour sur un nombre encore trop restreint de lapins. Nous avons injecté à chacun de ces lapins des produits divers, soit les mé-

dicaments bismuthiques ordinairement en usage, soit, dans certains cas, les seuls excipients correspondants.

Technique employée.— Nous avons voulu reproduire chez l'animal les séries de piqûres qui constituent chez l'homme le traitement bismuthique : nous avons donc injecté deux fois par semaine une quantité de médicament correspondant au poids de l'animal. Les muscles fessiers n'existant pratiquement pas, nous aurions pu faire les injections dans les muscles lombaires, mais notre dessein étant de pratiquer des radiographies au cours des traitements, nous avons craint que la lecture des clichés ne soit difficile dans ces régions, de sorte que nous avons choisi les muscles de la cuisse, que l'on peut facilement pincer en arrière du fémur, et dans lesquels on peut, avec un peu d'habitude, pousser une injection sans léser le sciatique. Le risque existe, chez les lapins maigres, justement de ne pas bien se rendre compte si l'on est bien dans le muscle, ou si l'on ne se trouve pas plutôt dans la loge intermusculaire. La facilité avec laquelle l'injection se pousse dans un tissu conjonctif intermusculaire, ou, au contraire, le léger effort à produire pour injecter dans le muscle ne pouvait guère servir ici, puisque, dans nos cas, nous nous servions, pour nos injections, de la seringue de Barthélemy, et l'on sait qu'avec un si petit calibre de piston on ne sent jamais au doigt la moindre résistance. Quelques-unes de nos injections ont donc été certainement extra-musculaires, mais nous avons pu constater par la suite que la grande

majorité de nos injections avaient bien été poussées dans le muscle. D'ailleurs, nos observations pouvant être soumises aux mêmes objections, il reste que l'on pourra parfois les comparer entre elles comme nous verrons dans quelques cas. Nous nous garderons de poser aucune conclusion définitive : nous présentons seulement ici les premiers résultats de ces recherches.

Calcul des quantités de médicament à injecter aux lapins.

Les lapins dont nous nous sommes servi ont en moyenne un poids de 2 kilogramme. La moyenne de poids d'un homme adulte étant de 70 kilogrammes, la dose correspondante pour le lapin est donc la 35e partie de celle de l'homme, ce qui est très-facilement exécutable avec la seringue de Barthélémy dont chaque division correspond à un quarantième de centimètre cube. A chaque médicament dont on a l'habitude d'injecter chez un homme un centimètre-cube nous devons donc injecter un peu plus d'une division de la seringue de Barthélemy; nous avons d'abord convenu d'injecter aux lapins une quantité supérieure, soit deux divisions, car on sait que le lapin est capable de supporter des doses de bismuth bien plus fortes que l'homme, toutes proportions gardées. (Levaditi, *le Bismuth dans le traitement de la syphilis*, étude toxicologique, p. 48).

Première série d'expériences

Sels solubles

Sels expérimentés :

1° Tartro-bismuthate de potassium et de sodium en solution aqueuse, stérile, sans anesthésique ni antiseptique.

2° Diéthylène diamino-bismuthogallate avec novocaïne et stovaïne en solution aqueuse.

LAPIN 70.

(Tartro-bismuthate); poids : 1770 grammes.

Technique. — Deux fois par semaine 2 D[1] intra-musculaire.

Résultat. — A la cuisse droite apparaît, huit jours après la première injection, une ulcération de la peau de la grandeur d'une pièce de deux francs environ.

A gauche, rien d'anormal ne se produit 4 jours après l'injection.

Le lapin meurt 10 jours après la première injection.

Autopsie.— A droite, nécrose étendue de la peau et de l'aponévrose; celle-ci baigne dans le

1. Nous appellerons dorénavant D. une division de la seringue de Barthélemy.

pus; le muscle sous-jacent est en voie de nécrose. Une collection suppurée étendue va du milieu de la cuisse jusqu'en arrière du sacrum où elle rejoint une collection identique venant du gauche.

A gauche, peau intacte, mais notable quantité de pus entre peau et aponévrose depuis le tiers inférieur de la cuisse jusqu'à la ligne médiane. Sous le pus, nécrose partielle du muscle.

LAPIN 61.

(Tartro-bismuthate); poids : 2.070 grammes.

Technique. — Deux fois par semaine 2 D intra-musculaire.

Résultat. — Même évolution que le lapin 70, mais plus lente; mort 12 jours après la première injection.

Autopsie. — Nécrose de la peau et de la partie superficielle des muscles des deux cuisses.

LAPIN 14.

(Tartro-bismuthate); poids : 2.200 grammes.

Technique. — Nous avons recommencé les essais avec le même sel, mais nous prenons soin de choisir un lapin assez gros, à gros muscles, et d'employer une aiguille particulièrement fine, pensant qu'ainsi le médicament injecté reviendra beaucoup moins dans le tissu sous-cutané.

Début le 30 novembre; deux piqûres par semaine, de 2 D chaque fois, jusqu'au 14 janvier; soit 16 injections.

Poids à la fin : 2.320 grammes.

Résultat. — Lapin sacrifié le 20 janvier; à l'autopsie, peau, aponévrose et muscles normaux; pas de nécrose ni d'inflammation.

LAPIN 50.

(Bismutho-gallate); poids : 2.260 grammes.

Technique. — Deux fois par semaine 3 D intramusculaire; début le 11 décembre; fin le 14 janvier; soit 9 injections.

Radiographie à la fin du traitement, ne montre pas d'ombres anormales, le cliché étant fort bon.

Sacrifié le 20 janvier : peau, aponévrose et muscles normaux; ni bismuth, ni hémorragie ni congestion. Poids à la mort 2.260 gr.

Deuxième série d'expériences

Sels insolubles.

Sels expérimentés :

1° Iodoquinate de bismuth.

2° Hydroxydes de bismuth : A

— — : B (radifère).

— — : C.

LAPIN 76.

(Iodoquinate de bismuth); poids : 2.980 grammes.

Technique. — Deux fois par semaine une injection de 3 puis 4 puis 6 D chaque fois. Début le 14 septembre; fin le 27 novembre. Total : 21 injections; l'animal les supporte très bien.

Radiographies. — 1° Le 16 novembre, sur une première radio, on ne voit à droite aucune ombre sur toute la hauteur de la cuisse. A gauche la queue de l'animal est venue malencontreusement projeter son ombre sur la cuisse. Nous considérons que les ombres que l'on voit à ce niveau sont causées par les poils pleins de terre, puisque des ombres manifestement analogues se voient autour de la queue en dehors des cuisses. On peut objecter que de ce côté gauche rien ne permet d'affirmer qu'il n'y a pas d'ombre bismuthique.

2° Le 27 décembre, un mois après la dernière piqûre, une deuxième radio ne montre aucune ombre sur cette cuisse gauche, sauf un petit trait très net long d'un millimètre dans le voisinage immédiat de l'ischion; nous ne pouvons lui donner une interprétation précise; nous pensons qu'il peut s'agir d'un objet n'ayant aucun rapport avec notre expérimentation.

Du côté droit au contraire se trouve une tache très nette entre l'ischion et la concavité fémorale, ombre ovale de trois millimètres sur deux environ. Ses concours sont irrégulièrement arrondis et nets. Le reste de la cuisse est clair, sans la moindre ombre.

Animal sacrifié le 30 décembre.

Autopsie. — A la cuisse gauche, rien à signaler; tout est normal; rien qui corresponde à la petite tache linéaire de la radio.

A la cuisse droite, aponévroses superficielle et inter-musculaire normales; dans le muscle, au point correspondant à la radio, on trouve une petite masse enkystée de deux millimètres de long; elle est de couleur chamois à l'extérieur; à l'ouverture, on trouve une bouillie de très petits grains jaune orange; de plus, en cherchant dans les muscles on trouve un petit kyste d'un millimètre et demi de long environ, rempli d'une gouttelette de liquide qui nous a semblé être de l'huile.

LAPIN 1

(Hydroxyde de bismuth A); poids : 1.780 grammes.

Technique. — Une injection deux fois par semaine de 2 puis 3 puis 4 D.

Début 15 septembre; fin 27 novembre; soit 21 injections; l'animal les supporte bien.

Radiographies. — A la fin de la série, la radio montre dans les deux cuisses de nombreuses ombres à contours irréguliers et précis.

Animal sacrifié 3 semaines après la dernière piqûre.

Autopsie. — A la cuisse droite, l'aponévrose superficielle est normale sans adhérence ni inflammation; muscles d'apparence normale; dans les muscles pas de trace d'huile ni de bismuth; dans l'aponévrose intermusculaire, le long du sciatique, on trouve plusieurs magmas qui grincent sous le bistouri et dont la disposition reproduit les ombres de l'image radiographique; c'est à n'en pas douter le bismuth concrété comme on l'a si souvent trouvé chez l'homme.

Cuisse gauche, aponévrose normale; dans les muscles, plusieurs paquets jaunes grinçant sous le bistouri, sans inflammation ni nécrose; pas de trace d'huile.

LAPIN 65

(Hydroxyde B radifère); poids : 1.730 grammes.

Technique. — Deux fois par semaine 2 puis 3 puis 4 D.

Début 14 septembre, fin 27 novembre; total 21 injections bien supportées.

Radiographies. — 1° Le 16 novembre, avant la

fin de la série elle : montre dans les deux cuisses des ombres à contour précis s'étendant en traînées plus ou moins parallèles à l'os.

2° Le 27 décembre, un mois après la fin de la série, elle montre les mêmes taches superposables à celles de la première radio ; elles n'ont pas diminué.

Animal sacrifié le 30 décembre.

Autopsie. — Un mois après la fin de la série, elle montre : à gauche, il y a des adhérences au niveau du tissu cellulaire sous-cutané empêchant de décoller facilement la peau. Elle adhère un peu au plan musculaire.

Dans les muscles on trouve de nombreuses traces d'oxyde de bismuth en petits agglomérats ; pas de trace d'huile à l'état d'huile ; le long de l'aponévrose intermusculaire, nombreux agglomérats d'oxyde de bismuth.

A droite, aponévrose superficielle normale ; on trouve aussi comme à gauche en plein muscle, et contre l'aponévrose intermusculaire, de nombreux dépôts de bismuth.

LAPIN 66.

(Hydroxyde C) ; poids : 2.300 grammes

Technique. — Deux injections par semaine de 2 puis 3 puis 4 D.

Début 30 septembre; fin 7 décembre; total 20 injections, bien supportées.

Radiographies. — 1° Le 16 novembre, au cours du traitement une radio montre d'assez nombreuses ombres.

2° Le 30 décembre, 3 semaines après la dernière piqûre, on voit dans les deux cuisses des traînées de taches s'étendant de l'ischion au condyle interne du fémur.

Animal sacrifié le 30 décembre ; poids : 2.300 gr.

L'*autopsie* montre à la cuisse gauche : l'aponévrose superficielle et les muscles sont d'aspect normal; mais le long du sciatique, nombreuses traînées de graisse pleine de grains de bismuth; elles descendent jusqu'au-dessous du genou. Cuisse droite, mêmes aspects, mais moins accusés.

Troisième série d'expériences

Produits expérimentés. — Véhicules huileux de l'iodoquinate et de l'hydroxyde A employés. Nous avons prié les fabricants de ces spécialités de bien vouloir nous préparer des ampoules ne contenant que les excipients de leurs produits, sans le produit bismuthique lui-même.

LAPIN 24.

(Excipient de l'iodoquinate).

C'est de l'huile d'olive de toute première qualité privée non seulement de toute acidité mais

encore de résines et de matières albuminoïdes végétales qu'elle contient habituellement ; de plus, il n'y a adjonction d'aucune autre substance (lanoline, camphre, phénols divers).

Technique. — Mêmes doses et même rythme que pour le médicament (excipient et sel, lapin 76).

Début : 4 décembre ; l'animal meurt après la deuxième injection ; à l'*autopsie* on trouve peau, aponévrose et muscles normaux, sans trace d'huile ni d'inflammation aucune.

LAPIN 67.

(Excipient de l'iodoquinate) ; poids : 2.050 grammes.

Technique. — Même technique que le lapin 24. Début le 11 décembre ; fin le 13 janvier. Poids, 2.050 grammes.

L'animal meurt le 20 janvier.

Autopsie. — On trouve dans les deux cuisses un énorme abcès sous-cutané avec inflammation des muscles sous-jacents ; pas d'huile.

LAPIN 52.

(Excipient de l'hydroxyde A) ; poids : 2.530 gr.

Technique. — La même que pour le lapin 1 et mêmes doses. Début le 12 octobre, fin le 18 décembre ; total, 19 injections.

L'animal est sacrifié (poids : 2.070 gr.); on trouve un gros abcès.

Quatrième série d'expériences

Nous avons voulu essayer sur l'animal quelques produits qui ne sont pas encore dans le commerce; c'est ainsi que nous nous sommes procuré :

1° Un hydroxyde F particulièrement bien préparé en suspension dans de la graisse de cheval;

2° Un carbonate de bismuth en suspension aussi dans de l'huile de cheval.

La graisse de cheval est l'excipient proposé par M. Verrières. Cette graisse chauffée se sépare en deux parties dont la supérieure est tout à fait fluide à la température ordinaire, et semble plus apte à se bien résorber, puisque animale. L'idée de s'en servir comme excipient pour le bismuth est venue de ce que certains auteurs avaient accusé l'huile végétale d'être à la base des accidents.

LAPIN 44

(Hydroxyde F dans huile de cheval); poids : 2.590 gr.

Technique. — La même qu'avec les autres hydroxydes, c'est-à-dire 2, puis 3, puis 4 D deux fois par semaine. Début le 19 octobre, fin le 26 décembre; soit 19 injections.

Radiographies. — 1° Une première radio le 16 novembre, au cours du traitement, ne montre aucune ombre ni à droite ni à gauche. On ne peut accuser la radio puisqu'on y voit fort bien tous les détails de l'architecture osseuse.

2° Une deuxième radio 18 jours après la fin des piqûres, montre quelques ombres assez pâles, surtout marquées à droite mais visibles aussi à gauche.

Animal sacrifié le 20 décembre ; poids, 2.800 gr.

L'*autopsie* ne montre ni inflammation ni adhérences au niveau des aponévroses. A droite on ne trouve pas de bismuth dans les muscles hachés en tous sens ; pas de trace d'huile. Le long de l'aponévrose inter-musculaire où nous cherchions systématiquement les agglomérats comme nous sommes habitués à les rencontrer, c'est-à-dire assez gros et à surface bosselée d'assez grosses rugosités, nous n'avons d'abord rien trouvé. Mais nous avions entre les mains la radio précédente où des ombres incontestables existaient en arrière du fémur et où nous avons voulu absolument en trouver l'explication. Effectivement le long de l'aponévrose intermusculaire, au milieu de la graisse assez abondante, nous avons trouvé du bismuth, mais disposé d'une façon assez curieuse : au lieu de former l'espèce de petit noyau rugueux que l'on connaît, il était disposé en une très mince lamelle, appliquée contre l'aponévrose

même, lamelle comparable à une assez fine lamelle de caoutchouc, très souple, à surface très lisse. La pointe du bistouri, en la déchirant, permettait de dissocier les grains très fins de la préparation, qui étaient à cet endroit comme recouverts par un véritable vernis de tissu conjonctif et graisseux. Il nous a semblé qu'une pellicule aussi mince et souple dont seule une grande finesse de grains peut rendre l'existence possible, risquait moins de traumatiser les tissus avoisinants que le font les magmas des préparations à gros grains d'hydroxyde.

A gauche, rien dans les muscles; même aspect qu'à droite au niveau de l'aponévrose, mais les traces de bismuth sont en plus petite quantité encore.

LAPIN 59.

(Graisse de cheval); poids : 2.430 grammes.

Technique.— Mêmes doses que le lapin 44; début le 19 octobre, ce lapin meurt fortuitement 3 jours après la 11e piqûre.

L'*autopsie* montre dans la cuisse gauche des aponévroses et des muscles normaux; pas de trace d'huile ni de logette de sérosité. Pas de foyer de nécrose ni d'inflammation. A droite, tout est normal, sauf en un point où nous trouvons une petite hémorragie, grosse comme une tête d'épingle.

LAPIN 88.

(Même produit que le précédent); poids : 2.400 gr.

Même technique. — Début le 27 novembre; fin le 13 janvier, total, 13 piqûres.

On sacrifie l'animal le 20 janvier; poids : 2.400 gr. On trouve dans les deux cuisses de volumineux abcès sous-cutanés.

LAPIN 29.

(Carbonate de bismuth en suspension huileuse); poids : 2.430 grammes.

Technique. — Nous avons injecté une seule dose intramusculaire de 1 centimètr-ecube du produit, le 18 décembre; l'animal le supporte bien.

Radiographie. — Le 29 janvier, donc un mois après l'injection, montre de nombreuses ombres surtout au niveau de l'ischion, mais aussi dans la partie supérieure de la cuisse.

Sacrifié le 29 janvier.

Autopsie. — On trouve les muscles intacts sans trace de bismuth. Mais dans la loge intermusculaire, le long des aponévroses, on retrouve dans la graisse de la région toute une poussière de grains très fins; ce bismuth n'est pas condensé sous une mince lamelle analogue à celle du lapin 44, mais il ne rappelle pas du tout l'aspect de calcul obtenu avec les autres hydroxydes.

INTERPRÉTATION DES FAITS

1° Expériences faites avec des excipients huileux.

Des animaux que nous avons injectés avec des huiles seules, les uns sont morts spontanément, les autres ont survécu, mais nous avons trouvé des abcès de volume considérable dans leurs cuisses; ces abcès étaient septiques.

Nous n'avons pas d'explication nette à en donner. Car d'une part ceux que nous avons autopsiés avant la fin de leur série avaient des muscles en bon état sans rétention d'huile (lapins 24, 59), et d'autre part ceux qui ont survécu à la série ont eu des abcès sans trace d'huile (lapins 67 et 88). Faut-il croire que malgré nos précautions d'aseptie aussi précises que lorsque nous opérons chez l'homme (stérilisation à sec des seringues et des aiguilles, badigeonnage de l'animal à la teinture d'iode) des germes aient été injectés? Les produits qui nous ont été livrés étaient stérilisés au dire des fabricants. Les germes seraient-ils venus de la peau de l'animal par le trajet de l'aiguille? Au reste la mortalité est assez élevée chez nos lapins, même non injectés. Succombent-ils à une infection qui se fixe au niveau

des muscles traumatisés par l'huile? Celle-ci ne joue évidemment pas à l'égard des infections d'ordre interne le rôle antiseptique que joue peut-être le bismuth.

Quoi qu'il en soit, nous ne pouvons guère ni expliquer ces faits ni nous en servir pour la discussion étiologique des rétentions bismuthiques. Cependant notre idée est que dans un produit bismuthique ce n'est pas l'huile en tant qu'huile qui se résorbe mal : le fait que nous n'avons pas retrouvé d'huile dans les lapins 24 et 59 tendrait à le prouver.

2° Expériences concernant les sels de bismuth.

DISCUSSION DE L'ÉLIMINATION

a) Sels solubles

Pour ce qui est des sels solubles, bismuthogallate et tartrobismuthate que nous avons employés, leur absorption par le muscle peut se faire parfaitement sans donner de lésions (lapin 14 et 50). Les accidents que nous avons eus avec les lapins 70 et 61 nous semblent évitables par l'emploi d'une aiguille fine qui met à l'abri le tissu sous-cutané et par le choix d'un animal à gros muscles.

b) Sels insolubles.

Iodoquinale. — Ce que nous avons constaté (lapin 76) tend à prouver d'une part que l'élimination peut être

fort bonne puisque nous n'avons rien retrouvé dans la cuisse gauche ; et d'autre part que le sel semble se transformer *in situ*, la petite masse que nous avons trouvée à droite n'ayant pas la couleur du sel injecté et n'ayant pas la consistance et l'aspect de conglomérat, de mastic, qu'on est habitué à voir avec les hydroxydes.

Hydroxydes A, B, C, F. — Ce qui nous semble intéressant au premier chef dans notre expérimentation, c'est qu'à la suite des longues séries d'injections pratiquées avec toute la minutie possible du point de vue des doses, nous avons reproduit chez l'animal très exactement l'aspect anatomique des lésions observées chez l'homme, c'est-à-dire rétention intra-musculaire avec les mêmes calculs de bismuth que l'on a trouvés si souvent chez l'homme.

Un certain nombre de fois, nous n'avons pas pu trouver de bismuth dans les muscles mais nous en avons retrouvé dans l'aponévrose intermusculaire ; que doit-on en conclure ? Doit-on penser que le bismuth n'a pas été injecté dans le muscle ou, qu'ayant bien été injecté dans le muscle, il a été résorbé ou bien que, troisième hypothèse, le muscle l'a éliminé vers l'aponévrose où le pouvoir de résorption est inférieur ? A la première question nous répondrons que sur le nombre de 20 injections qui a constitué les séries de piqûres de nos lapins, nous sommes convaincus d'en avoir poussé un bon nombre dans les muscles, car il nous semblerait illogique de penser que chez un même animal la totalité en soit allée dans la loge intermusculaire.

Quant aux deux autres hypothèses, résorption ou élimination vers l'aponévrose, nous ne savons décider : probablement les deux sont-elles en partie exactes. La proportion de bismuth résorbé par rapport au bismuth injecté eut été établie par le dosage du bismuth dans tous les muscles de la région où portaient les injections, mais nous avons été prendre l'avis de M. Sommelet, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Louis; il nous a déconseillé de faire effectuer ces dosages qui, ne portant que sur des doses de bismuth minimes, donneraient bien un chiffre, mais un chiffre sur lequel, en toute honnêteté scientifique, on ne pourrait discuter; il n'aurait pas la précision désirable; nous avons préféré nous en passer.

A côté du groupe formé par les trois hydroxydes du commerce A, B, C avec lesquels nous avons à chaque fois constaté un enkystement caractéristique, il convient de signaler l'hydroxyde F ainsi que le carbonate qui nous a été confié dont nous avons indiqué le mode assez spécial de rétention. L'état physique où se trouvaient ces deux produits quand nous les avons retrouvés à l'autopsie est de nature à faire penser qu'ils ne constituent pas pour les tissus un corps étranger aussi traumatisant que les hydroxydes précédents. Au surplus nous ne les avons retrouvés que dans les aponévroses et les muscles hachés en tous sens n'en conservaient pas.

ETIOLOGIE

De nombreuses questions se sont posées dès la publication des accidents dus à la rétention, pour préciser leur étiologie.

Nécessité de la discussion.

Tout d'abord il faut prendre en considération qu'au sein de la Société de dermatologie on s'est surtout occupé de l'hydroxyde de bismuth. De nombreuses voix se sont élevées pour rappeler qu'aucun accident n'a pu être attribué aux sels organiques (sauf un ou deux cependant). Et l'on pourrait alors se demander pourquoi tant discuter. Il importe cependant de discuter puisque, de l'avis de presque tous, l'hydroxyde de bismuth s'était montré un excellent agent tréponémicide. Son avantage est que sa teneur plus élevée en bismuth-métal nécessite un poids moindre de sel injecté, partant moins d'excipient, donc une injection qui est mécaniquement moins traumatisante.

Causes évoquées.

Toute une série de causes ont été évoquées.

Muscles en bois. — Les accidents sont-ils dus à ce que les injections sont faites dans des muscles fatigués, sclérosés par de nombreuses injections antérieures, mercurielles ou autres? Pas uniquement, en tout cas, car bien des accidents se sont produits chez des sujets à muscles vierges d'injections.

Faute d'aseptie. — Ce ne sont pas non plus des injections faites de façon septique puisqu'elles apparaissent souvent très tardivement, et que les ensemencements sur gélose ou en milieu de Veillon sont négatifs.

Injections non musculaires. — D'autre part la question tourne bien autour des rétentions intramusculaires et non aponévrotiques puisque les chirurgiens qui les ont opérées ont toujours signalé que les logettes et les calculs bismuthiques ont été trouvés en plein muscle.

D'ailleurs le bismuth ne semble pas particulièrement mal toléré par le tissu sous-cutané; lorsqu'il en sort un peu par le trajet de l'aiguille, il se forme parfois certes une nodosité sous-cutanée, mais elle disparaît toujours assez rapidement, sans s'abcéder.

* * *

Aux questions que nous venons de nous poser, nous avons dû répondre par la négative; tâchons donc de restreindre le champ de nos investigations.

De la responsabilité d'un certain produit commercial : l'hydroxyde C.

Il est pratiquement important de noter que les accidents qui nous intéressent se sont montrés principalement avec un certain produit commercial (M. Pinard et Rabut, *Bulletin de la Société de dermatologie et syphiligraphie*, 12 novembre 1925; Lacapère, *loc. cit.*, 10 décembre 1925; Pujol, présenté par Hudelo, *loc. cit.*, 10 décembre 1925). Mais s'agit-il seulement de lui? Certes il peut y avoir eu, pour une raison quelconque de fabrication, une cause d'irritation particulière; contient-il des corps mal tolérés, azotate basique ou oxyde anhydre, n'est-ce pas plutôt une question de finesse de grains ou de concentration?

Cependant, comme les autres produits ont eux aussi causé des accidents, la question reste toujours celle de l'hydroxyde en général.

Fréquence actuelle des accidents.

Pourquoi, d'autre part, les accidents se sont-ils montrés particulièrement fréquents depuis ces derniers mois? Il est difficile d'y répondre; est-ce parce que l'oxyde

se montrant peu toxique envers l'organisme, a « auto-« risé les audaces et permis l'injection sans douleur de « 2, 3, 4 fois plus de métal qu'avec les autres bismuthi-« ques? » On sait que certain iodobismuthate contient 0 gr. 024 de bi-métal par centimètre cube; tel hydroxyde (B) en contient 0 gr.064 et tel autre (A) 0 gr. 086.

Mais M. Lafay lui-même, qui émet cette hypothèse, préférait écrire « nescio » (juillet 1925, *Société de dermatologie*).

Distinction entre la rétention et ses accidents.

Il faudrait distinguer d'ailleurs, et rechercher d'une part l'étiologie de la rétention elle-même et, d'autre part, l'étiologie ou plutôt la pathogénie des accidents qui en dépendent. En effet la rétention semble être un fait banal et fréquent, alors que les accidents cliniques constituent heureusement l'exception.

A. — Recherches des Causes du déclanchement des Accidents

a) *Causes venant du sel.* En ce qui concerne le produit, les chimistes nous enseignent qu'en effet l'hydroxyde de bismuth est un corps difficile à préparer, devant subir un grand nombre de manipulations. L'examen de divers échantillons pratiqué par M. Picon, pharmacien chef de Broca, a

montré qu'aucun des produits n'était parfait : ils sont impurs : « la proportion d'acide nitrique, à l'état de sel « basique de bismuth, atteint généralement 1 %; l'a- « cide sulfurique, sous forme de sulfate, va jusqu'à « 2 et 3 %; quant à l'acide carbonique combiné au « métal, le chiffre, parfois fort important, n'est pas in- « férieur à 4 % ». (Lafay, *Soc. de derm.*).

L'intolérance locale des tissus augmenterait donc avec le poids de sel injecté.

Il est donc possible que les impuretés soient responsables des accidents. Cependant, parmi ces impuretés se trouve du carbonate. Or ce carbonate est considéré maintenant comme très tolérable. On a même été jusqu'à dire que plus un hydroxyde contient de carbonate mieux il est toléré.

b) *Causes venant de l'excipient.* L'excipient est-il responsable? Par sa qualité? Par sa quantité?

Qualité. — Certes on a signalé que certaines huiles mêmes végétales peuvent se montrer irritantes, voire nécrosantes vis-à-vis des tissus; or ce sont en général des huiles végétales qui sont employées; elles sont purifiées, neutres, débarrassées de leurs acides gras; mais comme on n'a d'accidents ni avec les iodoquinates ni avec les huiles iodées, ni même maintenant avec les huiles camphrées, leur rôle nous semble au moins très réduit dans cette étiologie.

Quantité. — On a voulu, pour moins traumatiser les muscles, diminuer la quantité d'excipient pour des mêmes doses de sels. Certains auteurs se sont donc demandé si une forte proportion d'huile ne jouait pas un rôle protecteur; les iodoquinates en effet ayant une faible teneur en bismuth-métal demandent une quantité forte d'huile (jusqu'à 2 ou 4 centimètres-cubes) et ne donnent jamais d'abcès.

Nous pensons donc que l'excipient lui-même étant absorbable n'a pas un rôle direct dans l'étiologie de la rétention. Nous verrons cependant plus loin comment il peut intervenir.

c) *Causes venant du malade.* — Cependant tous les malades à qui l'on injecte du bismuth ne font pas d'accidents; ni même tous ceux qui ont des rétentions visibles aux rayons X. L'état personnel du sujet doit donc avoir une notable influence : composition chimique des humeurs, nature personnelle du métabolisme, existence ou non d'intoxications diverses, exogènes ou endogènes. Un nombre considérable de recherches pourraient se faire, à commencer par exemple par les recherches d'urée, de glucose dans le sang, dosage de l'hémoglobine, etc...

Rien de ceci n'a été fait à notre connaissance. A chaque malade doit correspondre un certain « seuil de tolérance » au delà duquel le muscle n'accepte plus le sel injecté.

B) Recherche de l'étiologie de la rétention elle-même

Quoi qu'il en soit, il reste certain, la remarque en est banale, qu'avec un produit bien résorbable, ces accidents n'auraient pas lieu de se produire.

Quelle est donc l'étiologie de la rétention elle-même ? Autrement dit, pourquoi l'hydroxyde ne disparaît-il pas totalement et vite du lieu d'injection ? Car c'est un fait constaté à la radiographie que les ombres bismuthiques se retrouvent des mois et des années après les injections (Lortat-Jacob et Roberti, 12 novembre; Pinard et Rabut, 12 nov.). Et même la résorption s'est opérée si lentement dans certains cas, qu'on a pu voir les réactions sérologiques redevenir positives chez des malades dont l'intervention montrait les muscles fessiers pleins de bismuth.

Les réponses apportées pour expliquer la rétention ont été les suivantes :

a) *Stabilité de l'oxyde.* — Les oxydes de bismuth sont des produits chimiquement très stables; ils se décomposent donc très difficilement si on les compare aux composés organiques tels que les iodobismuthates alcaloïdiques. Les chimistes peuvent donc dire que ceux-ci seront mieux absorbés et la clinique, en effet, le montre.

b) *Sa transformation en savon.* D'autre part on a constaté qu'il se produirait avec l'oxyde, au sein du tissu, un savon (Lacapère), un oléate (Pinard), dont l'insolubilité expliquerait la rétention.

M. Picon, à qui nous avons été demander de nous exposer ses travaux, nous a dit avoir examiné des liquides prélevés dans des abcès bismuthiques; il les a traités par l'eau de façon à éliminer les produits organiques tels qu'albumines diverses.

A l'examen du dépôt obtenu, il a constaté que le mélange de bismuth et de matières grasses formait un corps ayant la constitution des savons.

Etant donné ce que l'on sait de la transformation dans les tissus des huiles neutres en corps acides (acides gras), M. Picon a voulu voir ce que produisait *in vitro* un mélange analogue d'huile neutre et d'acides gras en présence des différentes sels de bismuth. Il a expérimenté ainsi l'oxyde anhydre, l'hydroxyde, le carbonate et l'iodoquinate. Il a vu que seul parmi les sels injectables, l'hydroxyde produit un savon qui ne s'obtient ni avec le carbonate ni avec l'iodoquinate.

Si l'on compare ce résultat aux faits cliniques (pas d'abcès avec les iodoquinates mais avec les seuls hydroxydes), on se demande si ce savon n'intervient pas dans la genèse des accidents. Et il ne semble pas illogique de penser que l'état physique de ce savon qui forme un vrai calcul trouvé chez nos lapins de même

que chez l'homme, ne serait pas étranger à tous les accidents de non-résorption d'abord, et d'abcès en second lieu.

Remarque.— De sorte que l'excipient à qui nous avions refusé un rôle étiologique direct pour expliquer ces accidents, en aurait un indirect ; l'huile neutre injectée se transformerait en partie en acides gras qui donneraient avec le sel le savon insoluble dont la constitution physique non seulement interdirait la résorption, mais constituerait un corps étranger irritant.

VUE D'ENSEMBLE DE LA QUESTION

A l'heure actuelle, étant donnés :
les faits cliniques,
les faits expérimentaux,
les discussions étiologiques,
il résulte plusieurs points qui nous semblent établis :

1° Nous avons reproduit chez l'animal, avec une assez grande facilité, la rétention et en particulier les calculs que l'on connaît chez l'homme. Nous nous demandons pourquoi les pharmaciens qui ont lancé dans le commerce tant de préparations bismuthiques, n'ont pas pris la peine de faire, pendant des semaines, à l'animal, le traitement à petites doses thérapeutiques que nous avons pratiqué avec patience et minutie. Ils auraient vu probablement les mêmes rétentions que nous et auraient tâché aussitôt d'y remédier. Au contraire, séduits par l'idée que le bismuth n'est pas toxique pour l'organisme, de trop nombreux fabricants ont mis dans de l'huile des sels non suffisamment étudiés. Les accidents qui ont suivi n'ont pas eu heureusement de

conséquence mortelle. C'est la crainte de celles-là qui avait tant réduit jadis le nombre des préparations commerciales d'arsénobenzol. Ce sel, extrêmement toxique, nécessite une prudence extrême, une longue expérimentation et un outillage de prix élevé. Rien de ce genre avec les sels de bismuth. Les accidents dont nous nous occupons sont le prix de l'emballement « commercial » qui a suivi l'apparition de la thérapeutique bismuthique.

2° Nous retenons comme étiologie d'une part la stabilité de l'oxyde, d'autre part, le savon qu'il forme avec son excipient transformé par le muscle pour sa « digestion locale ». Ce savon intervient par sa nature chimique dans l'étiologie de la rétention, et par sa nature physique dans celle des accidents locaux, abcès aseptiques.

Certes nous pensons qu'il serait intéressant de rechercher quelles conditions personnelles au malade favorisent ces accidents, mais nous pensons que ces recherches ne sont guère possibles puisque la révision des sels et de leur posologie est à l'ordre du jour.

3° Comme moyens prophylactiques à employer, il résulte que nous devons recommander ce qui suit :

a) Les iodoquinates sont à conserver dans la thérapeutique car ils sont moins stables, donc plus facilement dissociables et assimilables. Pratiquement ils ne donnent pas d'ennuis.

b) Quant aux hydroxydes, un bon nombre de praticiens les emploient encore prudemment. Nous pensons

qu'il y aurait lieu cependant de revoir les préparations employées jusqu'à ce jour. Peut-être pourrait-on les employer avec un excipient non huileux, s'il est vrai que c'est lui qui produit un savon avec le sel.

Ce que nous avons vu chez l'animal avec l'hydroxyde F dans de la graisse de cheval semblerait devoir être encourageant pour des essais chez l'homme.

De même pour le carbonate de bismuth, puisqu'il ne donne pas, *in situ*, de savon, et qu'il est facilement préparable à l'état de pureté.

M. Lafay a même proposé à la Société de dermatologie, le 12 décembre 1925, la posologie suivante : 1 à 2 milligrammes par kilogramme, soit 0 gr. 08 à 0 gr. 16 de bismuth métal, tous les 4 à 5 jours seulement, dans 1 à 2 centimètres-cubes au plus d'excipient.

CONCLUSIONS

I. Les sels insolubles de bismuth risquent de rester enkystés au point d'injection, et de donner des abcès en général aseptiques qu'il faut ponctionner au bistouri ; la cicatrisation ne se fait que très lentement après fistulisation.

II. Il est possible de reproduire chez l'animal, après les longues séries d'injections à dose thérapeutique, les modes de rétention vus chez l'homme (calculs en particulier).

III. Parmi les sels insolubles, les iodoquinates ne produisent pas d'accidents de ce genre. Seules les préparations d'hydroxydes sont incriminées.

IV. Dans l'état actuel des discussions il semble que la cause de la rétention puisse être :

Hydroxyde : sa stabilité chimique,
le savon insoluble qu'il forme avec l'acide gras venant de son excipient.

Excipient huileux : il n'interviendrait que par sa décomposition partielle en acide gras et sa combinaison avec l'oxyde hydraté.

V. Les accidents eux-mêmes seraient dus à l'irritation mécanique produite par le corps étranger que constitue ce savon.

VI. Si l'on accepte cette hypothèse étiologique, il semble que l'on doit demander :

soit un hydroxyde dans un excipient non huileux,

soit un autre sel tel que le carbonate, dans un excipient huileux.

Vu : *Le Doyen*,
H. ROGER.

Vu : *Le Président*,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
LAPIE.

APPENDICE

Pour terminer nous nous permettrons certaines remarques.

Dans l'étude précédente des accidents dus à la rétention, nous avons naturellement considéré la rétention comme la source de tous ces maux. Mais n'oublions pas qu'il s'agit avant tout de soigner la syphilis : or, que recherche-t-on avec la médication bismuthique ? Doit-on rechercher en particulier une résorption totale rapide ?... laquelle à coup sûr ne provoquerait pas les abcès tardifs que nous avons vus. C'est le problème banal de toutes les médications : un produit s'éliminant rapidement non seulement du point d'injection, mais de l'organisme, a un effet intense, mais court ; s'il s'élimine lentement, la durée de l'effet en remplace la violence. Si, à tout prix, on ne veut pas de rétention, que l'on fasse des sels solubles : ils existent.

Mais la tenue remarquable des résultats cliniques et sérologiques obtenus par le bismuth vient en grande partie de ce que le produit insoluble injecté se résorbe lentement. Cette lenteur n'est donc pas à dédaigner ; c'est elle qu'en somme on recherche ; nous ferons cepen-

dant une objection de principe à la façon dont elle est actuellement réalisée.

Il est certes très séduisant pour traiter la syphilis de déposer en un point de l'organisme une bonne réserve d'un médicament qui devra imprégner sans cesse les humeurs et détruire constamment les tréponèmes; c'est ce qu'on fait avec les sels de bismuth insolubles.

Mais en somme il faut avouer que cela consiste à laisser l'organisme puiser dans cette réserve comme il l'entend sans doser le moins du monde ce qu'il en prend chaque jour. Cette méthode est par trop hasardeuse. Certes on sait que la médecine est un art, et non une science exacte, et nous croyons qu'il y aura toujours dans la thérapeutique une part assez considérable d'empirisme. Malgré tout, les médecins ne dédaignent pas leur titre d'hommes de science; ils ont d'ailleurs raison; mais peut-être devraient-ils pas trop y renoncer s'ils acceptaient définitivement de confier ainsi aux muscles des quantités de médicament dont l'utilisation par les humeurs se fît si loin de tout contrôle.

Que se passe-t-il en effet ? On injecte un produit en quantité très grande; mais les tissus n'en absorbent qu'une faible partie, on ne sait pas au juste combien. Comme M. Cl. Simon l'a fait remarquer (Société de dermatologie, 12 novembre) : « Il reste dans la fesse la plus « grande partie du bismuth injecté; une faible partie « seule est absorbée, comme le démontre d'ailleurs l'ap- « parition si tardive du métal dans les urines où on « ne le trouve qu'en très petite quantité. Et cependant

« le bismuth agit cliniquement d'une façon indubitable « On doit donc penser que les doses que nous employons. « sont beaucoup trop fortes et qu'il y aurait intérêt à « les diminuer notablement ».

Nous ne savons pas ce que réserve l'avenir en matière de thérapeutique au bismuth.

L'idéal, pour les nombreux cas particuliers que voient les praticiens, serait peut-être d'avoir une certaine gamme de préparations dont les unes s'élimineraient totalement en un temps assez court mais fixe, 3 à 4 jours. L'ennui serait dans l'obligation bi-hebdomadaire du traitement, mais il y aurait avantage en ce que la rétention ne serait pas à craindre, donc pas d'abcès locaux ni de réascension de la sérologie. Les autres préparations chimiques de notre gamme idéale seraient plus lentes à s'éliminer, sans dépasser cependant un temps trop considérable; nous souhaiterions que cette élimination se fît complètement. Le médicament constituerait là davantage un corps étranger traumatisant, la crainte d'accident n'existant d'ailleurs pas si cette élimination est vraiment complète, mais les injections seraient plus espacées.

Le rôle du médecin se termine à cette demande.
C'est aux chimistes d'y répondre.

Quoi qu'il en soit, nous désirons terminer cette étude en répétant le mot dont nous avons débuté :

Les accidents que nous avons considérés, quoique

rares comparativement au nombre considérable des injections pratiquées jusqu'à ce jour, sont assez graves pour motiver une mise au point des préparations et de leur posologie, mais cela n'altère en rien la réputation du bismuth et ne doit aucunement l'ébranler de la position de tout premier plan qu'il a prise dans l'arsenal anti-tréponémique.

BIBLIOGRAPHIE

Balzer. — Comptes rendus de la Société de biologie, juillet 1889.

Paris médical, 1922.

Bernard. — Société belge de dermatologie et syphiligraphie, nov. 1922.

Vialard. — Société médicale des hôpitaux, 1923.

Veillet. — Société médicale des hôpitaux, 1923.

Lévy-Bing. — Annales des maladies vénériennes, 1922.

Wolfer. — Schweitz med. woch, 1922.

Simon (Cl.). — J. M. F., 1923.

Levaditi. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis, 1924.

Bulletins de la société française de dermatologie et de syphiligraphie

Juin 1925 :

Montlaur. — Un cas d'enkystement grave après injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth. Discussion : Balzer, Lafay, Dubreuilh, Jeanselme, Cl. Simon, Milian, Léri.

Juillet 1925 :

Lortat-Jacob et Roberti. — Abcès aseptiques profonds consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Discussion : Flandin, Montlaur, M. Pinard, Lafay, Balzer, Sabouraud.

Novembre 1925 :

Lortat-Jacob et Roberti. — Collections bismuthiques, rétention fistulisation. Discussion : Queyrat, Léri, Cl. Simon, Sézary, Thorel, Milian, Emery, Hudelo.

Décembre 1925 :

Gouin et Allanie. — Trois cas d'abcès bismuthiques.

Lacapère et Gaillot. — A propos des accid nts locaux consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Discussion : Montlaur, Hudelo, Queyrat, Bodin, Ravaut, Sabouraud, Lafay.

Barthélemy. — Les accidents locaux du bismuth. (*Annales des maladies vénériennes*, 1925).

Nicolau. — *Annales des maladies vénériennes*, 1925.